

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：間脳下垂体機能障害に関する長期予後調査研究
2. 研究開発代表者： 島津 章（国立病院機構京都医療センター）
3. 研究開発の成果

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされないと合併症の悪化、QOL の低下を示し生命予後が悪化する疾患である。エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、長期予後調査研究を再構築して、主要な疾患（先端巨大症、プロラクチノーマ、Cushing 病、下垂体機能低下症、バゾプレシン分泌低下症および成人成長ホルモン分泌不全症）の治療内容と合併症、社会的自立度・生活の質、生命予後について明らかにすることを目的とした。

主要な研究課題として、(1)間脳下垂体患者における転帰予後に関する調査研究：データ精度を保つため、間脳下垂体疾患の診療に精通した内分泌および脳神経外科の専門医施設で症例集積を図り、新規登録を進め、患者の社会的自立度・生活の質および合併症に関する転帰等を調査する。(2)成人成長ホルモン分泌不全症の登録と治療成績および追跡調査研究：重症型成人成長ホルモン分泌不全症と診断された症例に対する成長ホルモン(GH)治療について成長科学協会の症例登録・追跡調査研究に協力し長期の安全性と有効性を調査する。

今年度の成果として、(1)間脳下垂体患者における転帰予後に関する調査研究では、専門医施設においてこれまで登録された症例の経過を追跡するとともに、新規症例を集積して登録作業をすすめた。主要5疾患における社会的自立度・生活の質、合併症に関する頻度と予後について、収集した459症例の調査データを登録時の臨床所見等および追跡状況に関する整理を行った。その過程で得られた成果として、先端巨大症の連続した手術症例における体細胞遺伝子変異の系統的な検索からAIP遺伝子異常の症例が同定された。クッシング病について脳外科施設における手術の長期遠隔成績がまとめられ、手術成績に影響する諸因子および複合的治療法が検討された。1施設におけるクッシング病患者38例の予後調査では死亡に至ったものが4例みられた。死因の内訳は原病のコントロール不良に伴う敗血症1例、治癒後の突然死1例、心不全1例、下垂体癌に伴う腫瘍死1例であった。成長ホルモン分泌不全症患者へのGH補充時のQOL変化を下垂体疾患特異的QOL評価指標(AHQ)によって経時的に観察し、男性に比べ女性において治療前のQOLが有意に低かった。(2)重症型成人成長ホルモン分泌不全症と診断された症例に対する成長ホルモン治療について、成長ホルモン製剤の市販後特別調査から患者の同意を得て組み入れられた例を含め、500例以上の疾患登録がなされた。GH補充の安全性を検討する目的で、成長ホルモン治療中に耐糖能異常や糖尿病を併発した症例を抽出し、背景因子や危険因子を同定するための症例対照研究をすすめている。その他、サブクリニカルクッシング病の診断基準の妥当性を検証し、診断で使用されるカットオフ値近傍の濃度における標準化コルチゾール値の変動幅を考慮しても概ね許容されると考えられた。間脳下垂体機能障害を来した稀少疾患（異所性GHRH産生腫瘍、異所性ACTH産生腫瘍など）において視床下部ホルモン（CRH/GHRH/SRIF）や下垂体ホルモン（GH/PRL/ACTH）を独自開発の超高感度測定法により測定し、ホルモン分泌動態の一端が明らかにされた。

4. その他